UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER TOULOUSE
UNITÉS MÉDICALES

ANNÉE 1970 N° 211

APLASIE MEDULLAIRE POST-HEPATITIQUE

(A PROPOS D'UNE OBSERVATION AVEC ÉTUDE ISOTOPIQUE)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Doctorat d'Etat)

Présentée par

Hédi STA-M'RAD

MEMBRES DU JURY

M M. SOREL	*Président*
BARDIER, REGNIER, DALOUS	*Assesseurs*
ROCHICCIOLI	*Suppléant*

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER TOULOUSE
UNITÉS MÉDICALES

ANNÉE 1970 N° 211

APLASIE MEDULLAIRE POST-HEPATITIQUE

(A PROPOS D'UNE OBSERVATION AVEC ÉTUDE ISOTOPIQUE)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Doctorat d'Etat)

Présentée par

Hédi STA-M'RAD

MEMBRES DU JURY

M M. SOREL		*Président*
	BARDIER REGNIER DALOUS	*Assesseurs*
	ROCHICCIOLI	*Suppléant*

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546523_0099

UNIVERSITE PAUL SABATIER
II8; route de Narbonne

3I - TOULOUSE

-:-:-:-:-:-:-

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES MEDICALES

Président de l'Université : Monsieur LARENG
Ier Vice-Président : Monsieur MATHIS
Directeur de l'Unité de Sciences Médicales : Monsieur MONNIER TOULOUSE-PURPAN
Directeur de l'Unité de Sciences Médicales : Monsieur ENJALBERT TOULOUSE-RANGUEIL

Doyens honoraires : MM. LAZORTHES, GORSE, CALVET, BRUSTIER

Professeurs honoraires : MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS, LAGROT, DULUCQ

Clinique Médicale et Cardiologique	MM. DARDENNE
Clinique Médicale Sud	GADRAT
Clinique Chirugicale	FICAT
Clinique Chirugicale A et Gynécologie	POUILHES
Clinique Chirugicale B et du Cancer	GRIMOUD
Clinique Chirugicale infantile et orthopédie	PASQUIE
Clinique Chirugicale orthopédique et traumatologique	RIEUNAU
Clinique de Chirugie cardio-vasculaire	ENJALBERT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
Clinique des maladies infectieuses	ARMENGAUD Max.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL
Clinique médicale de la première enfance	BARDIER
Clinique de neuro-chirugie	LAZORTHES G.
Clinique neurologique et psychiatrique	GERAUD
Clinique obstétricale	PONTONNIER
Clinique odonto-stomatologique	CADENAT
Clinique ophtalmologique	N.....
Clinique O.R.L. et chirugie maxillo-faciale	CALVET
Clinique de pneumo-phtisiologie	DELAUDE
Clinique rhumatologique	RUFFIE René
Accouchement et obstétricie sociale	MONROZIES
Anatomie	BASTIDE
Anatomie pathologique	FABRE Jacques
Anesthésie et Réanimation	LARENG Louis
Bactériologie et virologie	Mme ENJALBERT
Biophysique médicale A	AUVERGNAT
BIophysique médicale B	BRU
Chimie biologique	VALDIGUIE Paul
Electro-radiologie	MARQUES
Embryologie générale	BROUSSY Jean
Hématologie	RUFFIE Jacques
Histologie	BIMES
Hydrologie, Thérapeutique, et Climatologie	N.....
Cardiologie clinique et expérimentale	N.....
Hygiène et médecine sociale	MONNIER
Immunologie	DUCOS
Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES

- Pathologie générale et médecine expérimentale	MM.	SENDRAIL
- Pathologie chirugicale		DAMBRIN
- Pathologie médicale		RIBAUT
- Physiologie		LAPORTE Yves
- Physiologie appliquée et pharmacologie		BAISSET
- Sémiologie et clinique médicale		LAPORTE Jacques
- Thérapeutique		DARNAUD

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

- Histologie et Embryologie	MM.	GUILHEM
- Anatomie pathologique		BOUISSOU
- BIochimie médicale		DOUSTE-BLAZY
- Histologie et Embryologie		PLANEL
- Oto-Rhino-Laryngologie		CLAUX
- Pathologie Médicale		BOULARD
- Physiologie		MONTASTRUC
- Physiologie		BESSOU
- Physique médicale		COMMANAY
- Pneumo-Phtisiologie		MIGUERES

PROFESSEURS SANS CHAIRE

- ANatomie pathologique	MM.	FABRE Jean
- Bactériologie, parasitologie, virologie	Mme	LARENG M.B.
- Biochimie médicale		VALDIGUIE Pierre
- Chirugie générale		GEDEON
- Chirugie générale		SARRAZIN
- Chirugie thoracique et cardio-vasculaire		ESCHAPASSE
- Electro-radiologie		PONS
- Electro-radiologie		ROULLEAU
- Médecine générale et thérapeutique		BOLLINELLI
- Ophtalmologie		DEODATI
- Pédiatrie		DALOUS
- Neuro-chirugie		ESPAGNO Jacques
- Médecine générale et thérapeutique		SUC
- Pédiatrie		REGNIER
- Médecine générale		RIBET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

- Carcinologie	MM.	ESTRADE
- Médecine générale et thérapeutique		BES
- Pathologie expérimentale		GLEIZES
- Médecine générale		ARLET Jacques
- Dermatologie , Vénérologie		DUPRE
- Thérapeutique		DENARD
- Physiologie		GERAL J. Pierre
- Cardiologie		BOUNHOURE
- Thérapeutique, Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle et hydrologie		SALVADOR M.
- Radiologie		COMBES Pierre
- Pneumo-phtisiologie		ALBAREDE J.L.
- Pédiatrie génétique médicale		ROCHICCIOLI P.
- Chirugie générale		ESCAT Jean

- CHirurgie générale	MM.	COSTAGLIOLA
- Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive		UTHEZA Guy
- Urologie		PONTONNIER
- Histologie, Embryologie, Cytogénétique		SOLEILHAVOUP
- Biophysique		GUIRAUD Robert
- Physiologie		PAGES Bernard
- Immunologie, Hématologie, Maladies du sang		BIERME Robert
- Parasitologie		LARROUY
- Anatomie et organogénèse		JUSKIEWENSKI S.
- Médecine interne		FEDOU Robert
- Médecine Générale		RASCOL

A G R E G E S

- Médecine générale	MM.	CALAZEL
- Médecine générale		LE TALLEC
- Chirurgie générale		GAUBERT
- Médecine légale		GREZES-RUEFF
- Neurologie Psychiatrie		GAYRAL
- Ophtalmologie		BEC

A G R E G E S L I B R E S

- Chirurgie générale	MM.	SOUQUET
- Pathologie chirurgieale		DIEULAFE
- Obstétrique		ESPAGNO G.

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE

- Psychiatrie	M.	LABOUCARIE

Secrétaire Général de l'Université : Monsieur PRINEAU J.P.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (délibération en date du I2 mai I89I)

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Je dédie ce travail :

à mes parents

à ma femme

à mes enfants

à ma famille

à ma belle famille

à tous mes amis

A Notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur R. SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile

et Puériculture.

Officier de la Légion d'Honneur.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Nous sommes fier de pouvoir continuer à travailler sous votre direction pour notre formation de pédiatre.

Nous vous prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A Notre Jury de Thèse -

Monsieur le Professeur BARDIER

Professeur de Clinique des Maladies de la Première Enfance.

Mèdecin des Hôpitaux.

Vous nous avez toujours accueilli avec la plus grande bienveillance.

Que ce modeste travail soit le témoignage de notre respectueuse gratitude et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur REGNIER

Professeur Agrégé de Pédiatrie

Vous avez bien voulu siéger à notre jury de thèse.

Nous vous en remercions très respectueusement et nous vous exprimons toute notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur DALOUS

Professeur Agrégé de Pédiatrie

Nous vous remercions pour la grande bienveillance avec laquelle vous avez bien voulu nous dispenser votre enseignement. Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et notre déférence.

Monsieur le Professeur ROCHICCIOLI

Maître de Conférence Agrégé

Avec notre profond attachement et en témoignage de la sympathie que vous nous manifestez.

A Monsieur le Docteur GHISOLFI

Vous nous avez apporté une aide précieuse dans l'élaboration de ce travail.

Croyez à nos bien sincères remerciements.

INTRODUCTION

Les manifestations hématologiques des hépatites virales sont fréquentes et généralement considérées comme bénignes. Il est banal d'observer en pleine évolution d'une hépatite infectieuse des modifications de l'hémogramme. Ces troubles globulaires intéressent essentiellement les globules blancs. On observe surtout une leucopénie avec baisse de la lignée des polynucléaires avec assez souvent présence de quelques cellules de la série plasmocytaire, mais également une anémie légère et une diminution peu importante du chiffre des plaquettes. Des complications hématologiques plus graves : anémies hémolytiques, thrombocytopénies, erythroblastopénies aiguës, peuvent se voir à la phase aiguë ou au décours immédiat d'une hépatite.

Ces manifestations, peu fréquentes, ont pour caractéristiques essentielles d'être contemporaines de l'hépatite, d'être fugaces et spontanément résolutives. Elles s'opposent donc aux aplasies médullaires post-hépatitiques qui sont l'objet de notre thèse.

Les insuffisances médullaires chroniques ont été isolées pour la première fois par Lorenz et Quaiser en 1955 (17). Depuis, trente trois observations, à notre connaissance, ont été publiées. La fréquence de cette affection est en réalité bien plus grande que ne le laisse apparaître ce chiffre. Nous avons, en effet, connaissance d'au moins cinq autres cas non rapportés (deux observations de Monsieur le Professeur Najean, deux observations bordelaises, une autre toulousaine). La plupart des auteurs ne publient pas les cas observés car la rapidité et la gravité de l'évolution interdit la plupart du temps d'effectuer les examens paracliniques indispensables. Par ailleurs, le nombre de cas rapportés va croissant depuis que l'on a reconnu l'existence de cette complication des hépatites virales.

L'étude de notre observation et la revue de la littérature nous a permis de proposer une vue générale de l'affection sur le plan étiologique, clinique et évolutif. L'exploration au fer radioactif, malheureusement incomplète, que nous avons pu réaliser nous amènera à discuter les problèmes physiopathologiques et pathogéniques, encore mal connus, qui sont à considérer dans les aplasies médullaires post-hépatitiques.

NOTRE OBSERVATION - Nº du dossier : 1.646/69

INTRODUCTION.-

Notre observation concerne une jeune enfant de quatre ans, G... Brigitte, hospitalisée à l'hôpital Purpan à Toulouse, dans le service de la Clinique Médicale Infantile et de Puériculture, le 13 juin 1969, pour ictère grave.

Les antécédents de cette jeune malade sont peu connus; on sait seulement qu'elle a présenté deux mois auparavant, c'est-à-dire du 27 mars 1969 au 8 avril 1969, une coqueluche bénigne. Le bilan hématologique, fait à cette époque-là, était absolument normal. La malade n'a pas reçu de médicaments hématotoxiques et à notre connaissance n'a pas été en contact avec des produits industriels aplasiants.

HISTOIRE DE LA MALADIE.-

Il s'agit de manière évidente d'un coma hépatique. On retrouve en effet l'association caractéristique du coma par hyperamoniémie et les signes d'insuffisance hépatique.

A.- Le syndrome clinique.-

a - Le coma et les troubles neurologiques :

L'affection, de survenue brutale, débute le 13 juin 1969 par un syndrome neurologique à type de coma vigil. La jeune malade réagit au pincement et à la mobilisation mais est dans un état d'obnubilation profonde. Elle ne présente aucun dérèglement neurovégétatif. La sensibilité et la motricité sont normales. Il y a une diminution des réflexes ostéotendineux. On note la présence d'un signe de Babinski bilatéral et il existe un certain degré de contracture de type pyramidal mais il n'y a pas de clonus. Par ailleurs il n'y a pas de flapping tremor ni de foetor hepaticus.

b - Il existe des signes cliniques d'insuffisance hépatique :

La malade présente un ictère franc de la peau et des muqueuses, les urines sont légèrement foncées. Les selles ne sont pas décolorées.

c - Les autres signes somatiques :

Il n'y a pas de syndrome hémorragique, pas de xanthomes, pas d'hypertension portale. Il n'y a d'autre part pas de signes

neurologiques en foyer.

B.- Le syndrome biologique.-

Il va nous permettre d'affirmer l'existence d'une hépatite cytolytique.

L'exploration de la fonction hépatique nous permet de retrouver :

- Un syndrome de rétention biliaire :

. La bilirubinémie est supérieure à 140 mg/l

. Les phosphatases alcalines sont peu élevées : 275 U.I.

- Un syndrome d'insuffisance cellulaire :

. Allongement du temps de Quick : témoin : 12"

malade : 22"

. Diminution du complexe prothrombine-proconvertine

. Diminution de la proaccélérine

. Le cholestérol total est sensiblement normal : 1,60 g/l

. Le cholestérol estérifié est diminué. En effet le rapport chol. E. / chol. T. est inférieur à 50 %.

. L'amoniémie est très augmentée : 140 micro g/100 ml

. La glycémie est diminuée : 0,5 g/l

- Un syndrome de cytolyse :

. Les transaminases sont très élevées : S.G.O.T. = 1580 UI

S.G.P.T. = 1300 UI

. Le fer sérique est à la limite supérieure de la normale : 140 gamma / l

. La lactinodéshydrogénase est augmentée sensiblement.

- Un syndrome inflammatoire :

. Le test de Hanger est positif : ++++

. Le test de Mac Lagan : opacification : 1,6

clarification 24 H : 0

. Le test de Gros : 2,8 ml

. Electrophorèse : hypoalbuminémie : 40 %

C.- Ce coma hépatique est probablement d'origine virale :

1) Notions étiologiques :

- On retrouve dans les antécédents de la malade une série d'injections intramusculaires faites deux mois auparavant.

Il se pourrait donc que ce soit une hépatite d'inoculation car l'enquête épidémiologique n'a pas permis de retrouver ni des antécédents d'hépatite épidémique ni toute cause d'origine toxique ou médicementeuse.

2) Aspect évolutif :

Le début brutal, l'évolution rapide vers un coma hépatique sont compatibles avec le diagnostic d'hépatite fulminante.

3) Caractères biologiques :

Ils vont nous permettre de suspecter la nature virale de cette hépatite cytolytique.

Le syndrome de cytolyse est très évocateur : en effet les transaminases sont nettement augmentées, supérieures à 1500 U.I., ainsi que la lactinodéhydrogénase.

Par contre la formule et numération sanguine sont sensiblement normales, à l'exception toutefois d'une hyperleucocytose à 13000 / mm3.

Cependant il semble regrettable que pour des raisons techniques la recherche de l'antigène australien n'ait été effectuée, ce qui nous aurait permis peut-être d'affirmer la nature virale de cette hépatite (virus A ou B).

4) Certaines étiologies virales spécifiques ont pu être éliminées :

- Virose hépatatrope de la mononucléose infectieuse qui peut affecter la forme ictérique, mais dans les antécédents de cette maladie, il n'y a eu ni angine ni adénopathies. La formule sanguine

comme on l'a vu est à peu près normale. La réaction de Paul et Bunnell est négative.

- Certaines formes légères de leptospirose ictero-hémorragique peuvent réaliser l'allure d'un ictère infectieux qui est en général bénin; il s'accompagne le plus souvent de signes méningés ou d'une atteinte rénale. Ces signes sont absents dans notre observation.
- D'autres causes exceptionnelles telles les hépatites rickttsiennes tout à fait inconnues en France,et les hépatites coli - bacillaires, les hépatites de la rubéole qui sont très rares et dont les conditions d'apparition sont toutes différentes, n'ont pu être éliminés formellement sur des bases paracliniques.

D.- Traitement.-

Outre le traitement symptomatique du coma, on entreprend la thérapeutique suivante :

- Corticoïdes = Solumédrol : 30 mg/jour
- Ornicétyl = 4 flacons / jour
- ClK = 1 g / jour
- Transcycline = 2 injections / jour.

EVOLUTION.-

- Cinq jours après son hospitalisation, l'état de la jeune malade s'améliore sur le plan de la conscience. Elle présente alors des oedèmes au visage et aux membres inférieurs ainsi qu'une légère ascite.

Du point de vue biologique on découvre une hypoprotidémie à 46 g/l. Sur le plan hépatique une lente amélioration se dessine, tant clinique que biologique. L'amoniémie a diminué à 56 micro g/100 ml. Les S.G.O.T. sont de l'ordre de 480 U.I., donc à un taux nettement inférieur à celui du début.

- Un mois plus tard, l'évolution favorable de cette hépatite se poursuit, et on note une reprise de poids et de l'appétit. Les tests hépatiques évoluent également de manière satisfaisante. Devant cette évolution tout à fait sans histoire, la corticothérapie est arrêtée.

La malade quitte le service fin juillet 1969. Cependant les tests hépatiques étant à nouveau pertubés en fin d'hospitalisation, il lui est prescrit une corticothérapie de 1 mg/ kg/ jour, en raison du risque d'évolution cirrhogène de l'hépatite.

Jusqu'à ce moment là, aucun signe clinique ou biologique ne permettait de soupçonner une maladie de nature hématologique :

la formule sanguine à ce stade était normale.

- L'enfant est revue au cours d'une nouvelle hospitalisation au début du mois d'août. Elle a grossi et son état général est satisfaisant. Son visage est néanmoins infiltré d'oedème. Sur le plan biologique, les tests hépatiques sont encore pertubés. Sur le plan hématologique, un fait est à signaler : c'est la diminution du taux des plaquettes qui sont à 80.000; cette thrombopénie reste inexpliquée et ne commande aucun traitement. On laisse partir la malade en lui prescrivant un traitement d'entretien de corticoïdes à raison de 1 mg/ kg/ j.

En conclusion, cette jeune enfant a présenté une hépatite cytolytique grave dont l'origine virale est probable. Après deux mois d'évolution, on note une amélioration des tests hépatiques, mais, pour la première fois, des troubles hématologiques sont décelés. La bénignité du désordre sanguin n'impose pas l'exploration médullaire et l'enfant quitte le service. Elle ne sera revue qu'à la fin du mois de septembre. Pendant ces dix sept semaines, elle était toujours traitée par les corticoïdes étant donné le risque cirrhogène. Elle n'a pas été surveillée sur le plan hématologique. Fin septembre, lors d'une consultation, on observe un syndrome hémorragique. Le problème n'est plus hépatique mais hématologique.

HISTOIRE HEMATOLOGIQUE.-

Donc quatorze semaines après le début de l'hépatite, une nouvelle hospitalisation s'impose.

La jeune malade présente un mauvais état général : elle est très pâle et très asthénique. On note un purpura et des pétéchies à l'extrémité des membres supérieurs et des membres inférieurs. Une ecchymose sus-orbitaire gauche due à un traumatisme mineur apparaît sur son visage.

Une hépatomégalie débordant de neuf centimètre et demi le grill costal est notée à l'examen. Le foie est lisse et non douloureux.

Il n'y a pas de splénomégalie.

pas de circulation collatérale,

pas d'oedème des membres inférieurs,

pas d'adénopathie.

Signes biologiques :

Ce sont ces signes qui vont nous donner le diagnostic de certitude d'aplasie médullaire.

- Hémogramme : (cf Courbes) celui-ci, fait le premier jour, nous révèle une anémie, une leucopénie et une thrombopénie.

En effet :

- Les globules rouges sont à 2.300.000 / mm3

- Les globules blancs sont à 5.000 / mm3
- Les plaquettes sont à 4.500 / mm3
- L'hémoglobine est de 7,4 g. (48 %)

Le problème était alors de savoir si cette pancytopénie était d'origine périphérique ou d'origine médullaire.

- Médullogramme : Il ne laisse aucun doute quant au disgnostic :
- La densité médullaire est très inférieure à la normale.
- Il n'y a pas de mégacaryocytes.
- On trouve une anomalie de dénucléation de certains érythroblastes.
- On note aussi un asynchronisme nucléo-cytoplasmique.
- Il n'y a pas de cellules anormales.

Donc la preuve était faite quant à l'origine médullaire de cette pancytopénie, il ne s'agissait pas d'un hypersplénisme.

Du point de vue hépatique, l'affection continue à évoluer favorablement tant sur le plan clinique que biologique : on note, en effet, une amélioration des tests hépatiques.

- Test de Hanger : ++
- Test de Gros à : 1,8 ml
- Test de Mac Lagan : (-)

Evolution :

Malgré une thérapeutique à base de corticoïdes (variant de 2 à 3 mg/kg/jour), d'androgènes (Nilévar à raison de 1 mg/kg/jour) et de transfusions de sang et de plaquettes, l'état général et les troubles biologiques ne s'améliorent pas. L'hémogramme est à peu près identique à celui de l'entrée avec une leucopénie plus importante :

- Les globules rouges sont à 2.700.000
- Les globules blancs sont à 2.800
- Les plaquettes sont à 5.000

Seize semaines après le début de l'hépatite et huit semaines après le début de l'aplasie, la jeune malade meurt dans un tableau d'hémorragie généralisée.

Prélèvement post-mortem : (Un examen nécropsique n'ayant pu être réalisé).

Moëlle : aplasie médullaire totale avec quelques zones de nécrose.

Foie : travées hépatiques très dissociées avec des espaces et quelques éléments séquellaires (fibrose peu accentuée).

COMMENTAIRES DE L'OBSERVATION.-

1.- Rapports hépatite virale - aplasie :

a) - L'aplasie ne peut être expliquée par une autre cause, soit de nature toxique soit de nature médicamenteuse. En effet, dans les antécédents de cette malade on ne relève aucune drogue ni aucun produit médullo-toxique.

b) - Le rapport avec l'hépatite virale est assez net, d'autant plus que dans les observations publiées ces dernières années, on retrouve une analogie frappante, que ce soit du point de vue temps de latence (entre l'apparition de l'aplasie et le début de l'hépatite), que du point de vue évolutif et pronostic.

2.- Analyse du trouble hématologique et sa pathogénie :

a) - L'aplasie médullaire est certaine comme le montrent les résultats de la biopsie osseuse : moelle très pauvre et graisseuse.

b) - Elle est confirmée par l'étude de la durée de vie des hématies au fer radio-actif.

Cette épreuve a permis de mettre en évidence des anomalies du métabolisme du fer : il s'agit d'une anomalie quantitative de l'érythropoièse car :

- l'incorporation globulaire n'atteint que 14 % de la quantité injectée alors que les valeurs normales se situent entre 75 % et 90 %.

- la vitesse d'incorporation est normale.

- le sacrum fixe peu de fer ce qui est en rapport avec l'aplasie.

- les compartiments intermédiaires ont une valeur diminuée, surtout le compartiment pré-hémique; la chute de la radio-activité globulaire au quatrième jour, associée à l'augmentation de la radio-activité dans le sang total permet d'évoquer une hémolyse précoce. (cf. courbes) Le mouvement du fer vers les compartiments de réserve est très important, comme en témoigne la courbe de fixation très anormale au niveau du foie.

Il faut remarquer que cette épreuve biologique présente des difficultés techniques et des difficultés de réalisation du fait même de la maladie hématologique. En effet pour analyser tous les paramètres du métabolismes du fer il faudrait que cette épreuve s'étale sur deux ou trois semaines, et cela sans transfusions de sang à la malade, ce qui fut impossible à réaliser à cause du syndrome hémorragique et de l'anémie sévère qu'elle présentait.

3.- Au point de vue étiologique :

Il n'y a pas eu d'étude virologique pour déterminer avec certitude la nature virale de l'hépatite; cette étude est actuellement irréalisable en pathologie humaine. Cependant une étude immunologique complète a été faite mais celle-ci s'est révélée négative : des anti-corps anti-nucléaires, anti-leucocytaires et anti-plaquettaires n'ont pas été retrouvés dans le sérum de la malade . La recherche de l'antigène australien n'a pu être pratiquée.

CONCLUSION.-

Un résumé de cette observation va nous permettre d'en dégager les traits essentiels :

Une jeune enfant de quatre ans est hospitalisée pour un syndrome encéphalitique avec un ictère grave. Les examens biologiques confirment un coma hépatique en rapport avec une hépatite virale.

Une amélioration est obtenue une semaine plus tard et l'évolution semble favorable.

Quatorze semaines après le début de l'hépatite, la malade est hospitalisée de nouveau pour asthénie sévère, purpura pétichial et ecchymoses.

L'hémogramme puis la ponction sternale révèle une aplasie médullaire.

L'état de cette jeune malade reste stationnaire, malgré une thérapeutique intensive; puis huit semaines après la début de l'aplasie, elle meurt dans un tableau hémorragique très important.

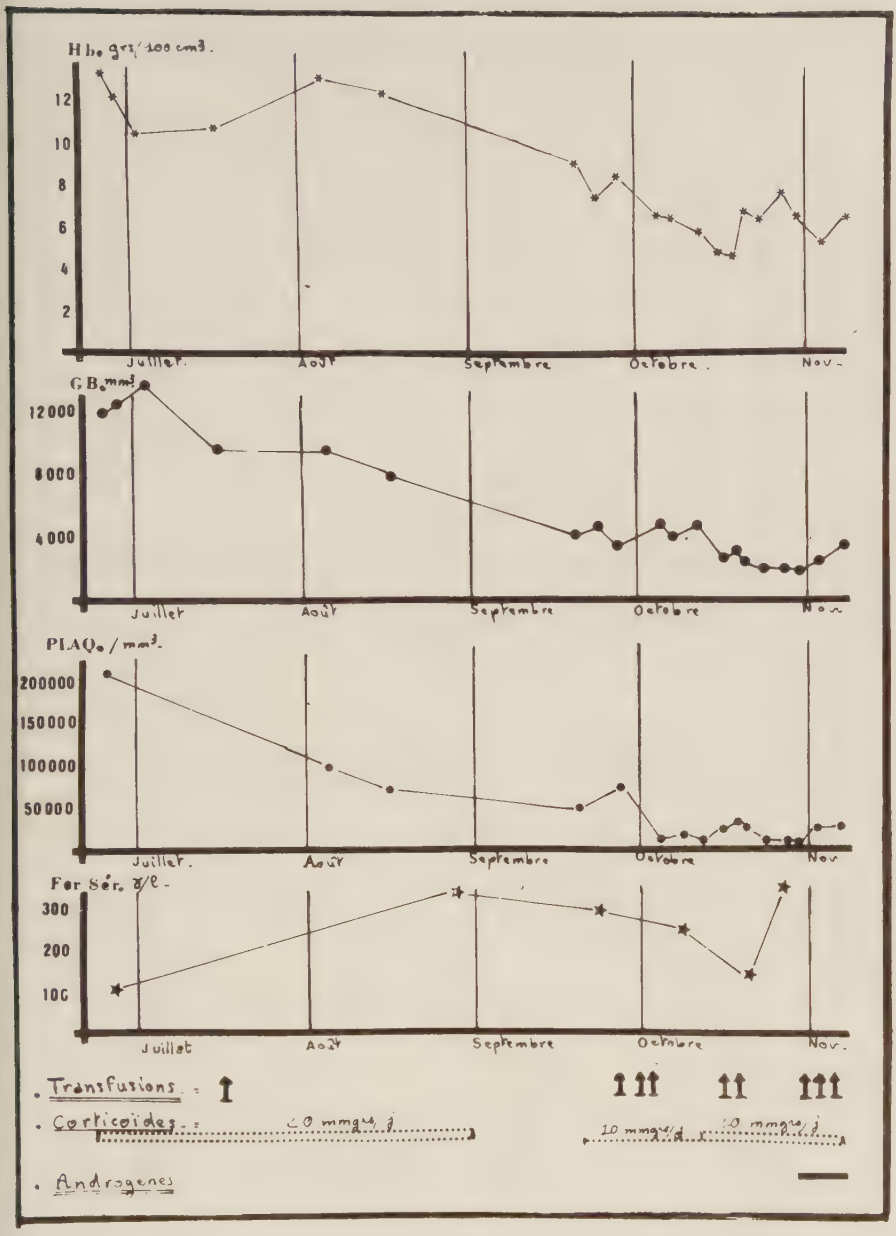
Du point de vue éthio-pathogénique, on ne retrouve dans les antécédents aucun médicament médullotoxique ni l'absorption d'aucun produit industriel aplasiant.

L'étude immunologique, entreprise pour savoir si une réaction antigénique, déclenchée par des auto-anti-corps anti-leucocytaires, anti-globulaires et anti-plaquettaires, était susceptible d'être en cause, s'est révélée négative. L'exploration isotopique, par le fer radio-actif, nous fait découvrir certains troubles hématologiques :

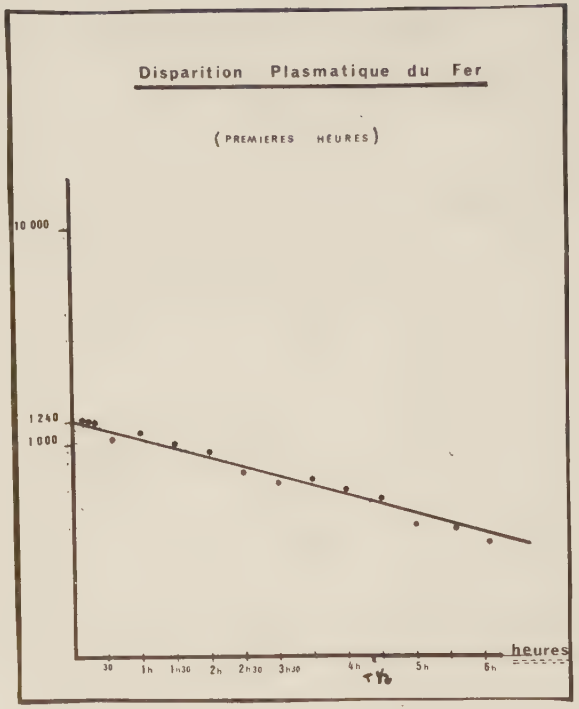
- un trouble quantitatif : l'aplasie
- un trouble qualitatif : trouble de l'érythropoièse
- une hémolyse précoce

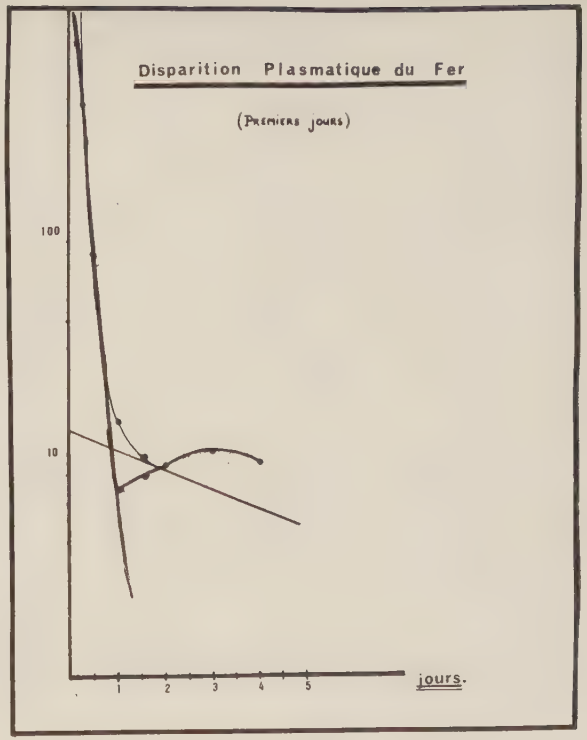
Nous en arrivons à la conclusion qu'il existe une filiation entre l'hépatite virale et l'aplasie médullaire. Nous allons étayer cette hypothèse en comparant notre observation à celles de la littérature, puis nous essaierons de dégager une entité réelle de cette

affection (tant au point de vue clinique que biologique). Enfin nous nous efforcerons de rechercher le mécanisme éthio-pathogénique de cette maladie.

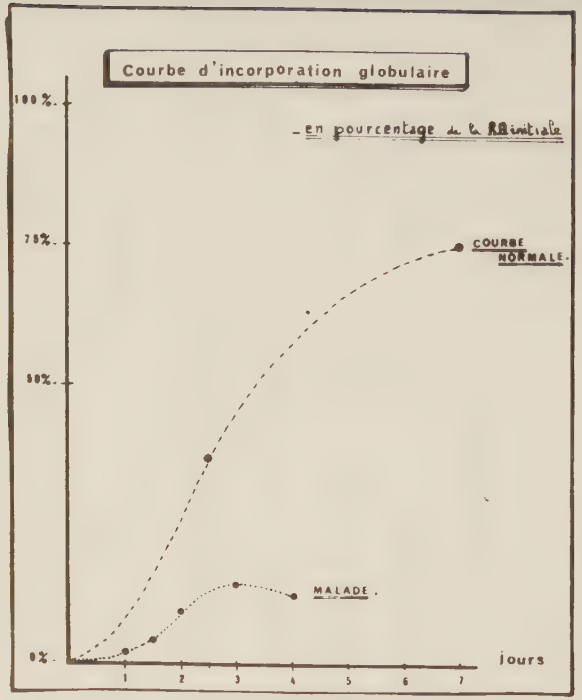


Evolution des différents paramètres sanguins (Hb , GB , plaquettes , fer sérique) depuis le début de l'affection hépatique jusqu'à la mort de la malade .

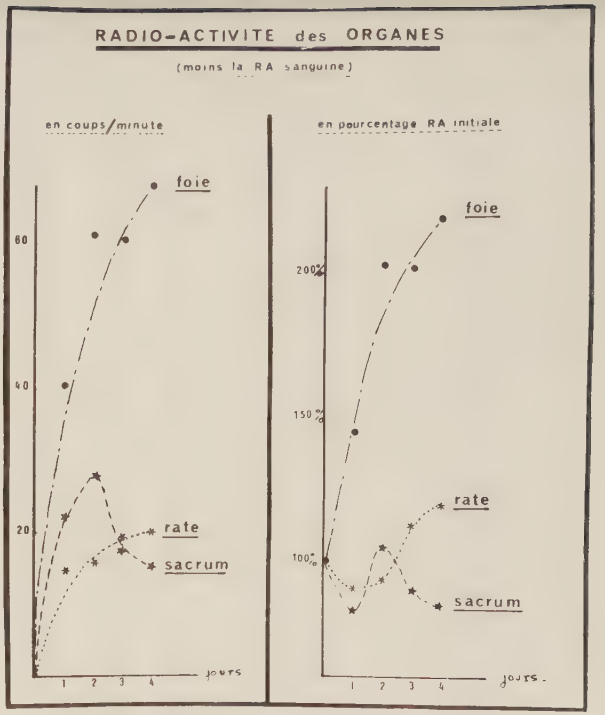




La vitesse de la disparition plasmatique est ralentie (T1/2 = 260 mn valeur normale = 120 mn). Au 2°, 3°, 4° jour on note une augmentation de l'activité plasmatique qui est peut-être en rapport avec une hémolyse précoce.



Courbe d'incorporation globulaire. Elle atteint 15 % de la quantité injectée (valeur normale = 75 à 90 %). Vitesse d'incorporation normale.



Radio-activité des organes- Fixation anormalement élevée au niveau du foie. Très faible au niveau du sacrum.

REVUE GENERALE DES CAS PUBLIES DANS LA LITTERATURE

Depuis une quinzaine d'années, trente trois cas, à notre connaissance, d'aplasie médullaire, accompagnant ou succédant à une hépatite présumée virale, furent publiés. Le premier cas rapporté remonte à 1955; il est décrit par Lorenz et Quaiser (17). Les dernières observations sont de 1970, de J.J. Viala et Collaborateurs (33).

1.- Lorenz et Quaiser (1955) (17) - Une observation.

Ils publient l'observation d'un jeune garçon de neuf ans ayant présenté unehépatite virale bénigne, chez lequel se développe, sept semaines après le début de l'ictère, une pancytopénie grave. Malgré un traitement associant transfusions de sang et de plaquettes, et corticoïdes; le sujet meurt, cinq semaines après le début de la pancytopénie, dans un tableau hémorragique.

2.- Kosan N. (1956) (13) Une observation.

A la suite d'une hépatite virale sévère, un jeune homme de vingt deux ans présente, trois semaines après le début de la maladie, un purpura qui révèle une aplasie médullaire complète laquelle entraîne la mort du malade quinze jours plus tard.

3.- Dische FE - Golding JR. (1957) (7) Une observation.

Ils rapportent le cas d'un jeune homme de vingt deux ans ayant présenté une hépatite virale sévère.

Huit semaines plus tard, on note une hypertrophie ganglionnaire généralisée et une réapparition de l'ictère. Huit jours après, celui-ci diminue, mais une amygdalite sévère se développe. La formule et numération sanguine, faites à ce moment-là, font découvrir une leucopénie importante avec absence totale de polynucléaire neutrophiles, une diminution du nombre des plaquettes ainsi qu'une anémie. La ponction sternale s'imposant, celle-ci montre une hypoplasie médullaire, mais avec de nombreux mégacaryocytes. Le malade meurt trois semaines plus tard d'une septicémie.

4.- Beickert et Siering (1958) (1) Une observation.

Une jeune fille de dix neuf ans présente une hépatite virale et cinq semaines après, une aplasie médullaire grave, associée à la présence d'auto-anti-corps actifs contre les hématies, les leucocytes et les plaquettes, est découverte. Il est présumé que la sensibilisation a eu pour point de départ non le virus de l'hépatite mais la substance hépatique autolysée passée dans la circulation.

L'évolution a été fatale trois semaines après le début de l'aplasie.

5.- Deller J. - Cirskena - Marcarelli (1968) (6) Une observation

Ils rapportent le cas d'un jeune homme de dix sept ans hospitalisé pour une hépatite virale d'allure grave. Sept semaines après le début de l'ictère apparaissent des pétéchies sur le tronc et les extrémités. Le médullogramme montre une hypoplasie médullaire globale.

L'évolution se termine par la mort du malade quatre mois après, par un syndrome hémorragique. Les auteurs suggèrent un méca - nisme auto-immun à l'origine de l'aplasie.

6.- Kramer (1963 (14) Une observation.

Douze semaines après une hépatite virale, apparaît chez une femme de 48 ans, une pancytopénie.

Une majoration des lésions médullaires est signalée à la suite d'une deuxième poussée de l'ictère, déclenchée par l'administration d'extraits hépatiques. L'auteur admet formellement la filiation entre les deux affections. L'évolution a été favorable et la malade fut considérée comme guérie après seize mois de traitement.

7.- Pitcher CS. - Spencer EM. (1963) (23) Une observation.

Ils publient le cas d'une femme de 64 ans hospitalisée dix jours après le début d'une hépatite virale car elle présentait

des petites gingivorragies et des pétéchies. Le médullogramme à ce moment-là était normal.

Trois semaines plus tard une autre médullogramme montre une aplasie médullaire.

Deux mois après son admission, la malade meurt d'un collapsus cardiovasculaire dû à une hémorragie interne.

8.- Simson K. (1963) (27) Une observation.

Il rapporte le cas d'une fillette de huit ans et demi hospitalisée au cours de l'évolution d'une hépatite virale dont le début remonte à trois semaines.

Cinq mois plus tard, alors que l'hépatite est complètement guérie, la malade est de nouveau hospitalisée pour des hémorragies spontanées.

La ponction biopsie de la crête iliaque révèle une moëlle déshabitée et graisseuse.

L'évolution se termine par le décès de la malade, cinq mois après, dans un tableau hémorragique.

9.- Levy R. et Coll. (1965) (16) Cinq observations.

Ils publient cinq observations s'échelonnant sur quatre ans.

1er Cas : Un jeune garçon de onze ans présente une hépatite virale de moyenne gravité.

Trois semaines plus tard apparition d'un purpura et d'hémorragies digestives.

L'état du malade s'aggrave progressivement et les médullogrammes répétés montrent une lente déshabitation médullaire.

Onze semaines après, l'aplasie est totale et ce jeune garçon meurt d'hémorragie cérébrale.

2ème Cas : Il s'agit cette fois-ci d'un jeune homme de 19 ans qui présente une aplasie médullaire, quatre semaines après une hépatite virale d'intensité moyenne.

Deux semaines plus tard, c'est-à-dire six semaines après le début de l'hépatite, l'évolution est fatale.

3ème Cas : Dans cette observation l'aplasie survient une semaine après le début d'une hépatite virale de moyenne intensité.

L'évolution cependant est lente - six mois et vingt sept semaines après le début de l'hépatite, ce jeune garçon de quatre ans meurt dans un syndrome d'hémorragies généralisées.

4ème Cas : Un jeune malade de quatorze ans présente une hépatite virale d'intensité moyenne et six semaines plus tard une panmyélopathie est révélée par une angine nécrotique, des pétéchies et de la fièvre.

La mort survient onze semaines après le début de l'hépatite, dans un tableau d'hémorragies gastro-intestinales.

5ème Cas : Dans cette observation il s'agit d'une jeune fille de 17 ans ayant présenté une hépatite virale sévère. Deux semaines plus tard, l'hémogramme fait révéler une pancytopénie. Les ponctions sternales successives, pratiquées à un mois d'intervalle, ramènent une moëlle riche. Une splénectomie fut discutée en raison d'un hypersplénisme possible, et l'intervention fut réalisée.

La malade mourut cinq jours plus tard, sans qu'il y eut d'amélioration sanguine.

L'autopsie montra, fait paradoxal, une moëlle pauvre et graisseuse.

10.- Schwartz E. et Coll. (1966) (26) Trois observations.

Ces auteurs publient trois observations, et, fait intéressant, deux cas ont eu une évolution qui s'est terminée par la guérison.

1er Cas : Un jeune garçon de huit ans présente, huit semaines après le début d'une hépatite virale peu sévère, une aplasie médullaire.

Douze semaines plus tard, le jeune garçon succombe dans un tableau septicémique.

2ème Cas : Quatre mois après une hépatite peu sévère, un jeune malade de trois ans et demi, présente une pancytopénie. Le médullogramme montre une diminution des mégacaryocytes; les autres lignées sont normales.

Cinq mois plus tard l'aplasie est globale.

L'évolution, cependant, a été favorable puisque dans les trois mois qui suivirent, l'aplasie disparut complètement.

3ème Cas : Cette observation relate, comme le cas précédent, l'évolution favorable d'une aplasie médullaire survenue quatre mois après une hépatite virale, chez un jeune garçon de trois ans.

Cette observation n'a pas été publiée entièrement, et nous ne savons pas si cette évolution favorable s'est confirmée par la suite. En effet, malgré une normalisation des taux des globules rouges et des globules blancs, il persistait une thrombopénie à 25.000.

.1.- Castelli et Coll. (1966) (3) Une observation.

Ils rapportent un cas d'aplasie médullaire à évolution 'atale, en quatre semaines, et qui est apparue huit semaines après .e début de l'atteinte hépatique présumée d'origine virale.

.2.- Leinweber et Coll. (1966) (15) Une observation.

Ces auteurs citent également un cas mortel (garçon de .5 ans) de pancytopénie apparue quatre semaines après le début l'une hépatite virale.

,'évolution s'est faite vers la mort, huit semaines plus tard.

,'autopsie montrera une moëlle aplasique.

.3.- Rubin - Gottlieb - Vogel (1968) (25) Dix observations.

Ils publient dix observations recueillies sur deux an- ıées.

.er Cas :Un jeune adolescent de 17 ans présente, trois semaines après une hépatite virale peu sévère, un purpura et des hémorragies digestives.

Le médullogramme, fait à cette occasion, révèle une hypoplasie des trois lignées sanguines.

L'évolution a été fatale dans les huit jours qui suivirent.

ème Cas : C'est un cas similaire au précédent : évolution fatale, six semaines après le début d'une hépatite virale, pour un jeune garçon de 10 ans ayant présenté une aplasie médullaire post-hépatitique.

ème Cas : Il s'agit d'un garçon de 13 ans ayant eu une hépatite virale. Huit semaines plus tard apparaît une pancytopénie. La ponction sternale révèle une aplasie médullaire. Après onze mois de traitement par l'ACTH et la prednisone, le malade meurt d'une septicémie.

ème Cas : Dans cette observation également, un sujet de sexe masculin agé de 18 ans est atteint d'une hépatite virale sévère. Trois semaines après se déclare un syndrome hémorragique qui révèle une aplasie médullaire.
Le malade succombe deux semaines plus tard d'une hémorragie intestinale.

ème Cas : Il s'agit cette fois-ci d'une fillette de huit ans ayant présenté une hépatite virale peu sévère, et qui, quatre semaines après, développe une aplasie médullaire. Celle-ci évolue lentement (dix semaines) vers la mort.

ème Cas : C'est un cas tout à fait semblable aux précédents :

- Hépatite virale typique chez une jeune malade de 11 ans.

- Trois semaines après, un syndrome hémorragique révèle une aplasie médullaire.
- La malade meurt d'une septicémie six semaines plus tard.

7ème Cas : Une aplasie médullaire apparait six semaines après une hépatite virale bénigne chez un jeune homme de 20 ans. Une septicémie emporte le malade en trois semaines.

8ème Cas : C'est une observation assez intéressante car l'évolution est favorable, malgré la gravité de l'hépatite.

Un jeune garçon est hospitalisé pour une hépatite virale très sévère ayant entraîné un coma hépatique.

Après deux ex-anguino-transfusions le malade reprend conscience mais son ictère s'amplifie.

Un syndrome hémorragique, apparaissant sept semaines après le début de l'hépatite, fait découvrir une pancytopénie. La situation se stabilise pendant trois mois, puis une amélioration se fait sentir dans les examens sanguins : on note tout d'abord une augmentation des chiffres des G.B. et des G.R., puis le taux des plaquettes s'élève.

Après onze mois d'évolution tous les désordres hématologiques sont corrigés et le malade quitte l'hôpital définitivement guéri.

9ème Cas : Un jeune garçon de deux ans ayant présenté une hépatite virale développe deux mois après une aplasie médullaire. L'évolution, dans ce cas aussi, a été favorable après onze mois de traitement par les corticoïdes et les androgènes.

10ème Cas : Une pancytopénie est découverte à la suite d'un examen sanguin pratiqué lors de l'investigation d'une fièvre inexpliquée avec hépato-splénomégalie.

Un traitement par les corticoïdes, la testostérone et des antibiotiques fait disparaître les désordres hématologiques, deux mois plus tard.

Une ponction biopsie du foie, faite peu après, montra une cirrhose post hépatitique consécutive à une hépatite virale anictérique.

Rubin et Coll. citent également six autres cas (non publiés) d'hépatites accompagnées d'anémie aplastique.

Quatre d'entre eux étaient semblables à ceux déjà décrits, mais deux en diffèrent par le fait que les malades ont été traités quelques semaines auparavant par du chloramphénicol.

4.- Solis et Coll. (1968) (30) Une observation.

Ces auteurs montrent qu'un désordre immunologique déclen-
né par l'hépatite virale peut entraîner une aplasie médullaire.
n effet des agglutinines anti-thrombocytes et anti-leucocytes ont
té mises en évidences dans le sérum du malade.Cette hypothèse est
ssez séduisante et nous la discuterons dans le chapitre éthio-patho-
gique. Il est à noter que l'évolution de cette aplasie apparue
ez un jeune homme de 19 ans a été fatale quelques six semaines après
début de l'hépatite.

5.- Silva Cazares et Coll. (1969) (27) Une observation.

Dans ce cas, qui fait un peu exception à la règle quant
sexe et l'âge (jeune femme de 37 ans), une aplasie médullaire,
parue un mois après le début d'une hépatite virale, est responsa-
le de la mort de la malade deux à trois semaines plus tard.

6.- Perlmutter R.A. (1969) (21) Une observation.

Un jeune homme atteint d'une hépatite virale peu sévère
résente un mois plus tard un purpura qui révèle une aplasie médul-
aire.
évolution fut fatale en six semaines.

17.- Viala J.J. et Coll. (1970) (33) Deux observations.

Ces deux observations diffèrent de toutes les précédentes par, si l'on peut dire, le passage à la chronicité de la pancytopénie.

1er Cas : Un jeune garçon de 11 ans présente une hépatite virale de moyenne intensisé.

Un mois plus tard on découvre une pancytopénie coïncidant avec une recrudescence de l'ictère. La ponction sternale montre une substance médullaire riche en éléments sanguins.

L'évolution semble favorable, avec persistance d'une insuffisance médullaire modérée, huit ans après l'hépatite.

2ème Cas : Il s'agit d'un garçon de 12 ans qui, après une hépatite sévère, développe une pancytopénie à moëlle riche trois ans et demi plus tard.

Une épreuve au radio-chrome montre une hémolyse précoce.

L'évolution s'est faite vers la mort, presque cinq ans après l'hépatite.

TABLEAU RECAPITULATIF DES CAS PARUS DANS LA LITTERATURE

Auteurs : dates de publication	Sexe Age	° de Hépatite	Temps de latence en sem.	Survie en sem.	Etat du foie au mom. apl.	Autopsie Foie	Moëlle
1.- Lorenz. et Coll. 1955	M. 9 ans	+	7	5	Conval.	Hépatite	Hypoplasie
2.- Kosan-1956	M 22	+++	3	2	Ictère	-	-
3.- Dische et Coll.1957	M 22	+++	8	3	Conval.	Nécrose Imp.	Hypoplasie
4.- Beickert-Coll.1958	F-19	++	5	3	Conval.	idem	aplasie
5.- Deller - 1962	M-17	+	7	16	Ictère	-	idem
6.- Kramer - 1963	F-48	+++	12	GUERISON TOTALE APRES 16 MOIS			

.../...

Suite 1

7.- Pitcher-1963	F-64	+	1 et 1/2	6	Ictère	Hépatite	Hypoplasie
8.- Simpson et coll.	F 8 1/2	++	23	22	Guérison	-	-
9.- Levy et coll. 1965							
1)	M - 11	++	3	11	Conval.	Hépatite en voie de guérison.	aplasie
2)	M - 19	+++	4	6	idem	hépatite nécrotique import.	idem
3)	M - 4 1/2	++	1	24	Ictère	nécrose	idem
4)	M - 14	++	6	5	Conval.	-	-
5)	F - 17	+++	6	6	Ictère	Cirrhose	aplasie
10.- Castelli coll-1966	M - 3	+	8	4	Guérison	-	idem
11.- Leinweber 1966	M - 15	+	4	8	Conval.	Hépatite guérie	idem

.../...

Suite 2

12.- Schwartz et coll. 1966							
1)	M - 8	+	6	12	Guérison	Hépatite guérie	Aplasie
2)	M3 1/2	+	18	GUERISON TOTALE APRES 8 MOIS			
3)	M - 3	++	8	GUERISON AVEC UN TAUX DE PLAQUETTES BAS			
13.- Rubin et coll. 1968							
1)	M - 17	+	3	2	Ictère	Hépatite	aplasie
2)	M - 10	+++	4	2	Ictère	Nécrose	hypoplasie
3)	M - 13	+	8	36	Guérison	Séquelle hép.	idem
4)	M - 18	+++	2	1 1/2	Ictère	Nécrose Massive	idem
5)	F - 8	++	4	10	Ictère	guérie	aplasie
6)	F - 11	+	9	17	Guérison	guérie	idem
7)	M - 20	+	6	3	idem	-	-
8)	M - 7	+++	7	GUERISON TOTALE EN 14 MOIS			

.../...

Suite 3

9)	M - 2	+	8	GUERISON EN 10 MOIS (sauf plaquettes)			
10)	M - 8	+++	(anicté-rique)	GUERISON APRES 2 MOIS (MAIS CIRRHOSE)			
14.- Solis J. 1968	F - 19	++	4	4	Ictère	-	-
15.- Silva Cazare 1969	F - 37	+	4	4	idem	-	hypoplasie
16.- Perlmutter 1969	M - 18	+	4	6	idem	-	-
17.- Viala et col. 1970 1)	M - 11	++	4	GUERISON AVEC INSUFFISANCE MEDULLAIRE MODEREE 8 ANS APRES			
2)	M - 12	+++	128	88	Conval.	Sclérose	aspect de réticulose

TOUS CES MALADES ONT ETE TRAITES PAR LES CORTICOIDES ASSOCIES CHEZ LA PLUPART AVEC DES ANDROGENES. SPLENECTOMIE DANS DEUX CAS :
5 - 9 (5) -

LA CAUSE DU DECES A ETE SOIT HEMORRAGIQUE SOIT SEPTICEMIQUE.

C O N C L U S I O N

De cette revue générale des cas publiés dans la littérature, confrontée à notre observation, on peut dégager les aspects essentiels de cette maladie.

- Au préalable, on distinguera les désordres hématologiques observés au cours des hépatites virales, des perturbations apparaissant au cours des aplasies médullaires post-hépatitiques :

1/ - A la phase d'invasion des hépatites virales, on observe souvent une leucopénie intéressant surtout les polynucléaires et les lymphocytes. Parfois, elle s'accompagne de l'apparition de cellules de la série plasmocytaire, type cellules de Turk. Il faut noter que cette leucopénie est transitoire : la formule leucocytaire revient à la normale à la fin de la deuxième semaine après le début de la fièvre. (2)

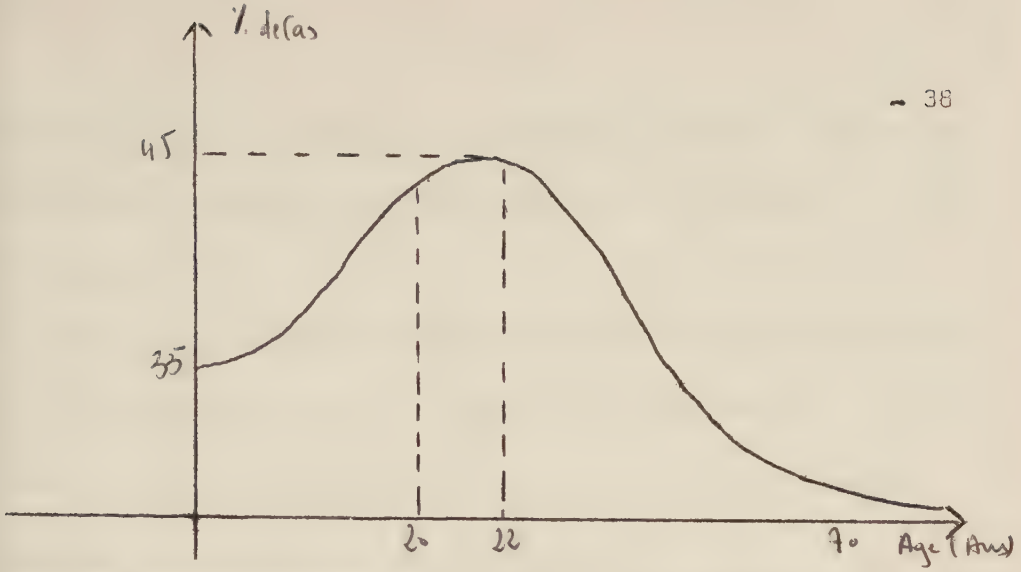
2/ - Des thrombopénies transitoires sont observées quelquefois au cours des hépatites ictérigènes mais en général, celles-ci sont contemporaines de l'ictère et guérissent spontanément. Il ne faut pas s'étonner de constater une thrombopénie à moëlle riche en mégacaryocytes au cours des hépatites virales. En effet, toutes les

infections virales peuvent être à l'origine de thrombopénies transitoires. Ainsi la monocucléose infectieuse vraie en est un exemple bien connu.

3/ - Des anémies hémolytiques (2) peuvent également se voir en cours d'évolution d'hépatite virale, mais celles-ci sont extrêmement rares. Elles s'accompagnent en général d'une élévation du taux des réticulocytes dans le sang. On constate une diminution de la durée de vie des hématies marquées.

Un point capital nous permettra de différencier toutes les perturbations hématologiques des hépatites virales de l'aplasie médullaire : c'est la date d'apparition de cette dernière par rapport à l'hépatite. En effet, l'aplasie médullaire survient toujours avec un temps de latence après le début de l'hépatite, et dans la majorité des cas elle apparaît au moment où l'infection virale évolue vers la guérisson. Les perturbations hématologiques, citées ci-dessus, surviennent en pleine évolution de la maladie virale. Les deux affections étant bien différenciées, nous abordons maintenant les aspects essentiels de l'aplasie médullaire.

1/ - Celle-ci semble frapper avec prédilection l'enfant et l'adolescent comme le montre la courbe de pourcentage de cas par rapport à l'âge.



De cette vue statistique, on ne peut tirer de conclusions sérieuses car l'hépatite virale touche essentiellement les jeunes; ce qui peut expliquer, du moins en partie, la relative fréquence de l'aplasie médullaire post-hépatitique chez le jeune.

2/ - Un autre caractère assez surprenant, car aucune explication n'a pu être fournie à notre connaissance, c'est l'atteinte presque élective des sujets de sexe masculin. En effet, sur les trente trois observations de la littérature, il n'y a eu que huit cas d'aplasie médullaire ayant frappé des sujets de sexe féminin. Il semblerait toutefois que ce soit le fait du hasard.

3/ - Le délai écoulé entre le début de l'hépatite et le début de l'aplasie est variable; il se situe entre une semaine (cf. Levy) (16) et trois ans et demi (cf. Viala) (33).

En dehors de ces cas extrêmes, il existe une fréquence plus significatives pour laquelle ce temps de latence se situe entre six et dix semaines.

Par ailleurs, il n'existe apparemment pas de relation entre la durée de ce temps de latence et la gravité de l'aplasie.

4/ - Le degré de gravité de l'hépatite virale ne semble pas intervenir dans le déclenchement de l'aplasie.

Si l'on se rapporte à l'observation de Rubin (25) qui présente le cas d'un jeune garçon de sept ans qui fit un coma hépatique et qui guérit définitivement de son affection hématologique, on peut écarter définitivement la possibilité d'une relation quelconque entre la gravité de l'hépatite et l'apparition de l'aplasie.

On peut également affirmer cela en considérant l'aspect morphologique du foie, constaté à la ponction-biopsie ou à l'autopsie, qui est très variable d'un cas à un autre. Ainsi dans une autre observation publiée par Rubin, un jeune garçon de huit ans présenta une hépatite anictérique puis une pancytopénie dont il guérit; pourtant la ponction biopsie du foie, faite par la suite, montrait un foie de cirrhose.

5/ - Sur les trente trois observations de la littérature, sept seulement ont eu une issue favorable, les autres s'étant

achevée par la mort des sujets atteints. Le délai de survie après le début de l'aplasie varie d'une semaine (25) à cent vingt huit semaines (33), la moyenne étant entre trois et dix semaines.

Les causes des décès ont été soit hémorragiques (hémorragies digestives surtout et parfois hémorragies cérébrales) soit infectieuses (septicémies à germes divers).

6/ - Dans tous les cas une enquête toxicologique a été faite, et on ne trouva jamais, dans les antécédents précédant l'aplasie, de substances médullo-toxiques, industrielles ou médicamenteuses, pouvant être impliquées dans la genèse de l'aplasie.

7/ - Les tentatives thérapeutiques se résument dans toutes les observations, à quelques nuances près, à un traitement par les corticoïdes associant soit la testostérone soit les anabolisants de synthèse, avec quelquefois un traitement adjuvant par les antibiotiques et les transfusions sanguines ou de plaquettes.

Ces différentes thérapeutiques, si on les juge par les résultats obtenus, semblent ne pas avoir fait varier l'évolution ou du moins le pronostic de cette maladie. La splénectomie fut réalisée deux fois lorsqu'un hypersplénisme fut soupçonné à l'occasion de médullogramme riche en éléments myéloïdes. Les deux fois elle se solda par un échec : -pour le malade présenté par Deller

et Coll. (6) la splenectomie fut réalisée, les suites opératoires furent satisfaisantes, mais elle resta sans effet; et le malade mourut ultérieurement des suites de la pancytopénie. Pour Levy et coll. (16), le sujet est mort semble-t-il des suites opératoires, cinq jours après l'intervention.

La formule sanguine, durant ce laps de temps ne se modifia pas.

On retrouve à travers tous les cas publiés une analogie avec notre observation, tant au point de vue clinique que biologique, évolutif et thérapeutique.

On discutera dans le chapitre des commentaires l'entité que représente l'aplasie médullaire post hépatitique en tant que maladie, ainsi que le mécanisme pathogénique de cette affection. Ensuite, nous sortirons du cadre étroit de l'hépatite virale pour généraliser à toutes les viroses et aux aplasies post-virales.

C O M M E N T A I R E S

Les aplasies médullaires post hépatitiques sont des affections rares, encore mal connues sur le plan pathogénique.

L'étude des cas publiés et de notre observation, nous amènera à discuter trois points particuliers sur le plan physiopathologique.

1.- Peut-on rattacher l'insuffisance médullaire à l'hépatite virale ? Est-ce bien une entité réelle ?

a/ - La plupart des aplasies médullaires de l'enfant sont idiopathiques, et notre observation peut parfaitement entrer dans ce cadre.

b/ - En effet, on ne peut la relier à aucune étiologie actuellement connue des insuffisances médullaires chroniques. On peut éliminer ainsi les aplasies des tuberculoses aiguës étudiées par Beitzke-Perquier (8) qu'il faut d'ailleurs distinguer de la tuberculisation secondaire d'une pancytopénie chronique.

On peut également éliminer les aplasies médullaires associées à une tumeur du thymus, les insuffisances médullaires

constitutionnelles telle la maladie de Fanconi qui, en général, est d'un diagnostic assez aisé surtout quand d'évidentes malformations l'accompagnent.

Il ne peut s'agir d'autre part d'une aplasie médullaire de cause toxique, l'enquête toxicologique l'ayant éliminée formellement.

c/ - Le groupe des aplasies médullaires idiopathiques constitue un cadre d'attente, du fait même de leur définition : celles-ci se définissant comme des anémies chroniques avec insuffisance ou aplasie médullaire, dès lors qu'aucune étiologie n'est trouvée (8). On peut penser que la découverte d'une étiologie encore inconnue (virale, immunologique, métabolique, enzymatique ?) pourra un jour les dissocier.

d/ - Il est probable que les insuffisances médullaires chroniques post-hépatitiques constituent une première preuve de l'étiologie virale de certaines aplasies médullaires idiopathiques. Cette hypothèse est actuellement admise par quelques auteurs.

Rubin et ses collaborateurs (25) se demandent si certaines insuffisances médullaires idiopathiques de l'enfant ne sont pas des séquelles d'hépatite virale passée inaperçue.

e/ - D'autres arguments seraient également en faveur d'une véritable filiation entre l'hépatite virale et l'aplasie médullaire :

- La multiplication des observations, depuis que l'attention a été attirée par cette affection, serait en faveur de cette filiation plutôt qu'en faveur d'une coïncidence du hasard entre hépatite virale et aplasie.

- La prédilection de cette maladie à frapper les sujets jeunes et de sexe masculin ne se retrouve pas dans les insuffisances médullaires en général. Tout se passe au contraire, comme si ces conditions étiologiques favorisaient le développement de l'aplasie médullaire après une hépatite virale.

- Kramer (14), dans son observation, constate une aggravation des lésions médullaires après une deuxième poussée de l'ictère; ce qui semble un argument supplémentaire en faveur de la filiation entre les deux affections.

En conclusion, tous ces faits constituent des arguments valables pour considérer cette maladie en tant qu'entité réelle.

2.- Analyse du désordre hématologique.-

Pour tous les auteurs le fait hématologique majeur est l'aplasie médullaire.

Celle-ci apparaît dans presque toutes les observations avec un temps de latence variant en moyenne entre six et dix semaines. Aucun examen hématologique, pratiqué en phase d'évolution de l'hépatite virale, ne laissa soupçonner l'apparition d'un désordre de cette importance. En effet tous les examens sanguins (Formule -- Numération - Hb) étaient sensiblement normaux.

Dans tous les cas, une fois l'aplasie découverte, le désordre hématologique intéressa les trois lignées sanguines, avec plus ou moins d'acuité chez certains malades. Dans les rares fois où il y eut une évolution favorable, les perturbations hématologiques se corrigèrent progressivement et l'amélioration intéressa les différentes lignées successivement. Il ressort cependant de ces observations que la lignée thromboblastique fut la plus longue à récupérer. Dans tous les autres cas où l'évolution fut fatale, l'autopsie montra une moëlle plus ou moins aplasique et graisseuse.

La rate ne joue aucun rôle dans la génèse de la pancytopénie.

En effet, dans toutes les observations publiées, les investigations cliniques ou paracliniques concernant le fonctionne-

ment de la rate furent négatives.

Dans les cas de pancytopénies à moëlle riche, un hypersplénisme fut d'ailleurs soupçonné, mais les splénectomies pratiquées dans deux cas sur trois, infirmèrent cette possibilité.

Dans quelques observations est notée la probabilité d'une anémie hémolytique surajoutée.-

Une preuve formelle d'un syndrome hémolytique surajoutée est donnée dans l'observation publiée par J.J. Viala et collaborateurs (33) concernant un jeune garçon de onze ans. Cette confirmation d'un syndrome hémolytique est fournie par l'épreuve au radiochrome 51 qui montre un temps de demi-disparition de la radio-activité du sang total de onze jours. Dans la deuxième observation publiée par ces mêmes auteurs, la même épreuve au radio-chrome 51 ne fit pas découvrir de syndrome hémolytique.

Dans les autres cas publiés, aucun argument formel n'est apporté en faveur d'une hémolyse précoce.

Dans notre observation, le fait hématologique majeur est, comme dans les cas publiés, l'aplasie médullaire.

Les examens hématologiques répétés au cours de l'évolution de l'hépatite étaient sensiblement normaux.

La première anomalie sanguine est constatée sept semaines

après le début de l'hépatite. En effet, une thrombopénie, à 80.000 pl./mm3, est découverte fortuitement, lors d'un examen de routine. La malade n'étant pas hospitalisée, sa formule sanguine n'a pu être suivie; mais sept semaines plus tard, survient un purpura révélant une aplasie médullaire.

On peut donc penser que l'apparition de la pancytopénie n'a pas été brutale mais lentement progressive, avec un début se situant au moment de la découverte de la thrombopénie. Et de ce fait, celle-ci, n'apparaissant plus comme un phénomène isolée, serait un signe précoce de cette affection.

Dans les observations rapportées, l'aplasie médullaire n'est découverte, en général, qu'à la suite d'un syndrome hémorragique ou infectieux, qui, tout en étant un signe clinique de la maladie n'en constitue pas moins une complication. Or, d'après notre observation, une hypothèse peut être avancée: à savoir que le temps de latence entre la fin de l'hépatite et le début de l'aplasie soit, en fait, une étape infra-clinique, et même infra-biologique, nécessaire à la genèse de cette affection. Une application pratique de cette hypothèse, si elle se vérifiait, serait un dépistage précoce de cette maladie par des examens sanguins faits de façon régulière et rapprochée après toute hépatite virale, et à la moindre perturbation dans la formule et numération

sanguine, il serait utile d'approfondir les investigations par des examens plus spécialisés (ponction sternale, fer ou chrome radio-actif...)

Un syndrome hémolytique est retrouvé chez notre malade.-

En effet, il existe des arguments concordants, évoquant une hémolyse précoce :

- Les examens cytochimiques des érythroblastes sont en faveur d'un trouble de l'érythropoièse. Le taux de la bilirubinémie et celui du stercobilinogène fécal ne sont cependant pas augmentés, comme dans la plupart des anémies hémolytiques.

- Un argument de poids en faveur du syndrome hémolytique nous est fourni par l'étude isotopique qui montre :

- un trouble quantitatif : l'aplasie

- un trouble qualitatif : trouble de l'érythropoièse.

- une hémolyse précoce confirmée par la chute de la radio-activité globulaire au quatrième jour, associée à l'augmentation de celle-ci dans le sang total (cf.courbes). Les recherches d'anti-corps s'étant avérées négatives, on peut exclure un trouble immunologique. Ces résultats peuvent être expliqués par les hypothèses pathogéniques actuellement admises.

3.- Considérations éthio-pathogéniques de cette affection.-

De nombreuses hypothèses pathogéniques ont été envisagées par les différents auteurs pour tenter d'expliquer la genèse des aplasies médullaires post-hépatitiques.

1/ - Levy (16) pose le problème de l'accumulation dans l'organisme de substances myélotoxiques habituellement détruites par le foie.-

Plusieurs arguments s'opposent à cette hypothèse : le premier d'entre eux, serait l'apparition d'aplasie médullaire lors d'hépatites graves se traduisant par une insuffisance hépatique sévère. Or, dans nos conclusions, nous n'avons pas trouvé de corrélations entre la gravité de l'hépatite et l'apparition de l'aplasie. Un autre argument, qui rejoint ce dernier, est la progression de l'aplasie plusieurs mois après l'amélioration des fonctions hépatiques.

Enfin, on constate que les autres maladies hépatiques (tels les ictères par rétention et les cirrhoses) où les fonctions hépatiques sont très perturbés, ne sont pas génératrices d'aplasie médullaire.

2/ - Une seconde hypothèse serait la naissance de substances myélotoxiques au moment de la lyse cellulaire hépatique. Les mêmes

arguments développés précédemment restent valables.

3/ - L'hypothèse d'un hypersplénisme déterminé par un mécanisme complexe d'origine hépatique n'est pas à retenir car dans presque toutes les observations, la rate était d'un volume normal et la ponction sternale a presque toujours montré une aplasie ou une hypoplasie médullaire. Dans les trois observations de la littérature où un hypersplénisme fut soupçonné, la splénectomie faite dans deux cas, n'apporta aucun argument en faveur de cette hypothèse.

4/ - L'hypothèse mettant en cause un processus auto-immun dans la génèse de ces aplasies médullaires, est très séduisantes car elle expliquerait le temps de latence entre l'invasion virale et l'atteinte médullaire.

En faveur de cette hypothèse auto-immune plusieurs arguments peuvent être évoqués :

Mackay et Gajduseck (18) ont mis en évidence un processus auto-immun transitoire et modéré apparaissant fréquemment dans l'hépatite virale. Il s'agit d'anticorps donnant fréquemment des réactions croisées avec des antigènes variés des tissus humains. Ces auteurs suggèrent une action contre les cellules hématopoiétiques.

Eisemann et Dameshek (10) font état d'un cas d'hypoplasie de la lignée rouge associée à une maladie hémolytique auto-immune.

Huguenin (12) trouve des thrombo agglutinins dans le sérum d'un malade ayant présenté une thrombopénie apparue après une hépatite virale.

Beickert et Siering (1) mettent en évidence, chez une jeune fille de dix neuf ans, des anticorps anti-érythrocytaires, anti-leucocytaires et anti-plaquettaires qui avaient, en partie, un caractère hétérophile. Ils pensent que la sensibilisation a eu pour point de départ, non le virus de l'hépatite, mais la substance autolysée passée dans la circulation. Un mécanisme analogue est également discuté pour la myocardite grave qui se manifeste en même temps chez la malade.

Dieshe et Golding, Solis et Collaborateurs (7) (30) ont mis également en évidence des anti-coprs contre les trois lignées dans leurs observations respectives. Cependant, la possibilité d'un iso-immunisation ne put être éliminée formellement puisqu'ils n'ont trouvé ces anti-corps qu'après une transfusion sanguine mal supportée.

Les arguments s'opposant à cette théorie auto-immune sont assez importants et permettent, en définitive, d'éliminer

cette hypothèse :

- Le premier est d'ordre statistique. En effet, dans la plupart des observations publiées, et dans la nôtre également, les recherches d'anti-corps anti-hématopoiétiques ont été négatives.

- Dans aucune réaction d'hypersensibilité ou de type auto-immunitaire développée lors de maladies diverses, il n'a été constaté d'aplasie médullaire.

5/ - Le virus de l'hépatite est susceptible de déterminer des lésions chromosomiales dont résulterait la pancytopénie. Cette hypothèse d'altération génétique des cellules hématopoiétiques est soulevée par Rubin et collaborateurs (24) et Stoller-Collman (31). Ces auteurs se basent sur la fréquence des anomalies des leucocytes au cours des hépatites virales : suppression des mitoses (11). En faveur de cette thèse, Stoller et Collman ont montré qu'il y avait une relation entre les cas de mongolismes des nouveau-nés et les grandes épidémies d'hépatites virales survenues neuf mois plus tôt.

Mella et Lang (18) ont observé des inhibitions de mitoses sur des cultures de leucocytes de malades présentant une hépatite virale ou chez des convalescents. Cette expérimentation fut poursuivie

avec un sérum de ces malades et ils constatèrent, in vitro, que celui-ci bloquait la mitose des leucocytes sains.

Cet effet ne parait pas dû aux désordres hépatiques puisqu'il se retrouve chez des convalescents d'hépatite virale et qu'il ne peut être réalisé de la même façon chez des cirrhotiques ou chez des sujets ayant un ictère par obstruction intra ou extra-hépatique.

Ces auteurs ont pu obtenir des résultats analogues avec des leucocytes ou du sérum de malades atteints de rubéole, et même de la maladie d'Hodjkin, ce qui est encore plus troublant. Donc ces faits ne sont pas spécifiques du virus de l'hépatite, mais semblent toutefois intéressants à approfondir car il est très possible que cette hypothèse d'atteinte chromosomiale soit en définitive l'explication des aplasies médullaires post-hépatitiques.

6.- Une dernière hypothèse avancée par certains auteurs.-

Le virus de l'hépatite pourrait avoir un effet direct ou indirect, par une activité enzymatique compétitive au sein des cellules hématopoiètiques (32). On peut parfaitement imaginer une atteinte directe des cellules hématopoiètiques par le virus. L'intervalle séparant l'apparition de l'ictère et le début de l'aplasie pourrait s'expliquer par un délai d'action du virus sur les

cellules sanguines.

Piazza, Piccinino et collaborateurs (22) ont étudié l'action du virus MHV3 sur la souris. Ils ont constaté que les modifications histologiques au niveau du foie étaient identiques à celles étudiées chez l'homme et, qu'en plus, celui-ci engendrait une pancytopénie. La haute concentration virale, trouvée dans la moëlle et les tissus lymphoïdes, suggère aux auteurs que les perturbations hématopoiétiques pourraient être la conséquence d'une multiplication active du virus dans la moëlle.

Un autre virus entraîne des désordres hématologiques analogues : c'est le virus de l'encéphalite équine (VEE). Celui-ci a été mis en évidence dans des cultures de moëlle d'animaux atteints de cette maladie. Les travaux de Tiggert (32) ont permis de montrer que l'administration de ce virus à des volontaires faisait apparaître des hypoplasies médullaires transitoires.

Le virus de l'hépatite virale épidémique pourrait agir de la même façon mais, vu la rareté de l'aplasie médullaire, un autre facteur doit être en cause : un facteur génétique ? (21), une susceptibilité particulière d'origine génétique ? On ne saurait répondre actuellement. A moins que l'aplasie médullaire post

hépatitique soit une très sévère manifestation de l'action du virus sur l'hématopoièse qui apparaîtrait la plupart du temps à des degrés mineurs dans beaucoup d'hépatites virales ou de viroses en général. De ce fait, elle serait très fréquemment ignorée, d'autant plus que la ponction sternale ne fait pas partie des examens routiniers de l'hépatite virale et des viroses.

Une autre hypothèse de cette action directe des virus sur la moëlle osseuse pourrait également expliquer la rareté de l'aplasie post-hépatitique : le virus de l'hépatite étant encore inconnu, on serait en droit de suspecter non pas un seul virus mais plusieurs susceptibles de donner des hépatites virales; or, s'il en était ainsi, la plupart des virus capables de provoquer l'hépatite ne donneraient pas d'aplasie; mais si un virus déterminé se trouvait impliqué, on verrait se développer cette affection. Cette hypothèse est complémentaire de l'action directe du virus sur la cellule hématopoiétique. Pour conclure ce chapitre éthiopathogénique, il semble qu'actuellement deux hypothèses peuvent expliquer l'aplasie médullaire post hépatitique : d'une part, l'hypothèse d'une action chromosomiale d'un virus déterminé, d'autre part celle d'une action directe de ce virus sur les cellules hématopoiétiques. Mais que celle-ci se fasse selon la théorie chromosomiale ou selon la théorie de l'action directe (on ne

pourrait trancher à l'état actuel de nos connaissance) il semble certain que ce soit le virus lui-même qui intervienne pour déterminer les perturbations hématologiques, bien que le mécanisme d'action soit encore totalement inconnu.

Ce chapitre des commentaires a mis en relief quelques certitudes et hypothèses intéressantes que nous devons souligner à cause de leur importance sur le plan de la recherche éthio-pathogénique, dans les années à venir.

Il nous est d'abord apparu que l'aplasie médullaire post-hépatitique était bien une entité réelle.

Dans l'analyse des perturbations hématologiques, l'hypothèse d'une évolution des désordres sanguins, avant l'apparition de l'aplasie habituellement révélée par des complications hémorragiques ou infectieuses, nous semble un point important à vérifier, car elle corroborerait les hypothèses pathogéniques.

Enfin, il faudrait vérifier dans les observations futures si le syndrome hémolytique est indépendant de l'affection, ou s'il fait partie intégrante de celle-ci, à un moment donné de l'évolution de l'aplasie.

Sur le plan éthio-pathogénique, il est intéressant de constater que le virus de l'hépatite n'est pas seul en cause. En effet, outre les viroses expérimentées sur l'animal, certaines

viroses humaines, tels les oreillons, la rubéole, la dengue, ont fait l'objet de publications ces derniers temps, comme étant à l'origine d'aplasies médullaires. (8)

Certaines hypothèses, avancées actuellement, rendent responsables de l'hépatite virale, un groupe hétérogène de virus. Si celles-ci se vérifiaient, on pourrait penser que dans la composition de ce groupe de virus, se trouve, occasionnellement, un certain virus déterminé, capable d'entraîner des lésions médullaires chez des sujets, par exemple, ayant une susceptibilité particulière (génétique ou autre). Ceci expliquerait la rareté de cette affection.

Il en serait de même dans toutes les viroses où un virus analogue, interférant avec le virus de l'affection causale, provoquerait les mêmes lésions médullaires.

A l'état actuel de nos connaissances, aucune preuve scientifique valable n'existe pour trancher en faveur de telle ou telle hypothèse pathogénique.

En fait, elles restent tributaires des progrès de la virologie qui, malgré les résultats énormes de ces dernières années, ne permet pas actuellement d'isoler, donc d'étudier, un grand nombre de virus.

CONCLUSION GENERALE

Dans ce mémoire, nous avons étudié un cas très rare d'aplasie médullaire survenue au décours d'une hépatite virale ayant débuté par un coma hépatique. Notre observation, associée à tous les cas publiés dans la littérature, nous a permis, en essayant de démontrer la filiation entre l'hépatite et l'aplasie, de retrouver une entité réelle de cette maladie.

La majorité de ces observations concerne des sujets jeunes de sexe masculin et ceci dans 80 % des cas. Le degré de l'hépatite virale est variable et ne parait pas entrer en ligne de compte.

Le syndrome hématologique apparait toujours avec un temps de latence après l'hépatite, celui-ci se situe dans la majorité des cas, entre six et dix semaines avec des écarts extrêmes variant d'une semaine à cent vingt huit semaines. La pancytopénie correspond, dans la plupart des cas, à une aplasie médullaire.

Le pronostic de cette aplasie est sévère puisque l'évolution est le plus souvent mortelle en quelques mois. La mort survient la plupart du temps dans un tableau hémorragique et parfois

dans un tableau septicémique. Sur le plan éthio-pathogénique, une relation entre la viropathie et l'atteinte de la moëlle osseuse peut être retenue. D'une façon plus générale, ces hépatites virales entrent dans le cadre d'un certain nombre de viroses susceptibles de déclencher des perturbations graves au niveau de la moëlle osseuse.

Notre observation soulève un problème nosologique : Faut-il rattacher l'insuffisance médullaire à l'hépatite virale ? Le nombre des observations publiées plaideraient en faveur d'une relation de cause à effet entre l'hépatite virale et l'aplasie médullaire. Il semble, cependant, probable que l'agression virale elle-même soit directement en cause et soit responsable, avec d'autres virus, de l'aplasie médullaire. Si cette hypothèse se vérifiait, elle permettrait d'intégrer cette affection dans le cadre des insuffisances médullaires, considérées jusqu'ici comme idiopathiques parce qu'aucune étiologie n'a pu être décelée.

Vu le Président de Thèse :

R. SOREL

Vu et permis d'imprimer

Toulouse, le 17 novembre 1970

Le Président du Conseil de l'Université Paul Sabatier,

L. LARENG

B I B L I O G R A P H I E

1.- BEICKERT A., SIERING H.- Immunpancytopénie mit auftreten heterophiler antickörper bei akuten hepatitis epidemica é kompliziert durch eine schwere myocarditis. Acta Haematolica, 1958, 19 : 51-61.

2.- CACHIN M.- Les hépatites d'origine virale. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, FOIE - 1963, 7015 B 10.

3.- CASTELLI S. et Coll.- Un nouveau cas de pancytopénie aplastique aigüe apparue au décours d'une hépatite virale. Rivesta di clinica pediatrica, 1966, 78 : 445.

4.- CHAPTAL J., JEAN R. et Coll.- Erythroblastopénies aiguës. A propos de huit observations. Med. Inf., 1963, 70 : 267.

5.- CONRAD, SCHWARTZ, YOUNG.- Infections hépatitis : a generalized disease : Study of renal, gastrointestinal and hematologic abnormalities - American Journal of Medecine, 1964, 37 : 789.

6.- DELLER J.J., CIRSKENA W.J., MARCARELLI J.- Fatal pancytopenia associated with viral hepatitis - New ENGL. J. Med., 1962 9 : 266.

7.- DISCHE FE, GOLDING JR.- Agranulocytosis associated with infective hepatitis - British Med. J., 1957 : 2 : 738.

8.- DUHAMEL G., GERVAIS P.- Anémies aplastiques - Agranulocytoses et pancytopénies - Hémopathies toxiques - E.M.G., SANG, 1966, 13018 R 10.

9.- EDITORIAL in New England of Medecine.- Aplastic anemia after hepatitis, 1965, 11, 65 : 273.

10.- EISEMANN et DAMESHEK.- New England Journal of Medecine 1954, 251 : 1044.

11.- EL ALFI, SMITH et BIESCK.- Chromosomial breaks in humain cultures induced by an agent in the plasma of infections hépatitis patients-Hereditas, 1965, 52 : 285.

12.- HUGUENIN A., ALBOU A., AKOUN G.- Hepatite épidémique et purpura thrombocytopénique - Sem. Hosp. Paris, 1956, 32 : 4158.

13.- KOSAN N.- Pancytopenie als komplikation einer hepatitis und ursache eine leberdystrophie. Med. Monatschrift, 1956, 10 : 394.

14.- KRAMER A.- Panmyélopathie und virus hepatitis - Acta Hepato-Splenologica, 1963, 10 : 228.

15.- LEINWEBER B. et Coll.- Hepatitis und panmyelophtisie-Deutsh Med. Wschr., 1967, 92-18 : 841.

16.- LEVY R.N. et Coll.- Anémie aplastique fatale après hépatite - New Engl. J. of Med., 1965, 11-18 : 273.

17.- LORENZ E. et QUAISER K.- Panmyelopathie nach hepatitis epidemica. Wiener Médizinisch Wochenschrift - 1955, 19 : 105.

18.- MACKAY et GAJDUSEK.- Arch. Int. Med. 1958, 101 : 30.

19.- MELLA B. et LANG D.- Leukocyte mitosis : suppression in vitro associated with acute infections hepatitis : Science , 1967, 155 : 80.

20.- NAJEAN Y.- Insuffisances Médullaires - E.M.C., THE, 1968, 25.414 A 10.

21.- PERLMUTTER Robert A.- Hepatitis and aplastic anemia - California Medecine, 1969, 110 : 135.

22.- PIAZZA M., PICCININO F., et MATANO F.- Haematologica changes in viral murine hepatitis - Nature (London), 1965, 205 : 1034.

23.- PITCHER C.S., SPENCER E.M.- Fatal marrow aplasia complicating infections hepatitis - British Med. J., 1963, 1 : 171.

24.- RAFFENSPERGER M.D., EDWARD C.- Acute acquired hemolytic anemia in associated with acute viral hepatitis - Ann. Intern. Med. 1958, 48 : 1243.

25.- RUBIN E., GOTTLIED C., VOGEL.- Syndrome of hepatitis and aplastic anemia - American J. of Med. 1968, 45 : 88.

26.- SCHWARTZ E., BAEHNER R.L. et DIAMOND L.R.- Aplastic anemia following hepatitis - Pediatrics, 1966, 37 : 681.

27.- SILVA-GAZTELES J.M. et Coll.- Anémia aplastica fatal despuès de hepatitis viral - Sangre (Barcel.), 1969, 14 : 221.

28.- SIMPSON K.- Infective hepatitis and marrow aplasia - British J. Med., 1963, 1 : 473.

29.- SMITH, MAC KINEY, SAWYER.- Isolation of Venezuelan equine encyphalitis virus by bone marrow culture - Prod. Soc. Exper. Biol. Med.- 1964, 117 : 271.

30.- SOLIS J. et Coll.- Hepatite virale et anémie aplastique - Schweizerische Medizinische Wochenschrift - 1968, 98-30, 1105.

31.- STOLLER A., COLLMAN R.D.- Lancet, 1965, 1221.

32.- TIGERTT W.D.- Virus of venezuelan equine encephalomyelitis as anti neoplastic agent in man - Cancer, 1962, 15 : 628.

33.- VIALA J.J., BRYON P.A. et Coll.- Discussion du rôle des hépatites virales dans le déclenchement des insuffisances médullaires chroniques - Lyon Médical, 1970, 223 : 1019.

Impression :

Bureau "CAZARRE" - Monique CASTA Gérante.

- 2 bis, rue de l'Esquile - 31 - Toulouse

Téléphone : 22.73.10 -